



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(61) Дополнительный к патенту -
(22) Заявлено 13.12.76 (21) 2427754/28-13
(23) Приоритет - (32) 16.12.75
(31) Р 25 56561.1 (33) ФРГ

Опубликовано 28.02.80. Бюллетень № 8

Дата опубликования описания 28.02.80

(11) 719480

14 MAR 1980

(51) М. Кл.²

A 61 K 9/20

(53) УДК 615.45:
615.412.5
(088.8)

(72) Авторы изобретения

Иностранцы
Карл-Вольфганг Книч, Александер Хаген,
Эберхард Мунц и Хельмут Детерманн
(ФРГ)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Берингер Маннхайм ГмбХ"
(ФРГ)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК

1

Изобретение относится к медицине, а именно к фармацевтической промышленности.

Известен способ получения таблеток путем смещения активных веществ, грануляции, прессования и высушивания [1].

Однако такие таблетки плохо растворяются.

Целью изобретения является увеличение скорости растворения таблеток.

Для этого смещение веществ, таких как хлорида натрия, маннита, альбумина, глютамата-оксальцетата, трансаминазы, фосфатазы или уреазы с инертным растворителем - водой, циклогексаном или со смесью циклогексан-этанол проводят при соотношении растворителя и смеси 5-80 вес.%, гранулируют в жидком азоте и полученные гранулы прессуют при температуре ниже температуры замерзания инертного растворителя, преимущественно (-20) - (-25)°С.

Способ получения таблеток заключается в следующем.

Подлежащие таблетированию вещества с применением достаточного для порообразования количества растворителя перерабатывают в густую кашу

2

или при более значительных количествах растворителя или же при более высокой растворимости веществ - в раствор. Эту смесь измельчают на мелкие частицы и вводят в инертную охлажденную смесь, в результате чего растворитель и активные вещества разделяются на кристаллические фазы. Если растворитель присутствует лишь в незначительной концентрации, то густая каша продавливается через сито с соответствующим диаметром отверстий и образующиеся гранулы направляются в охлаждающую смесь. Для случая, когда смесь является жидкотекучей, она может распыляться через форсунки или распылительные устройства и в форме мелких капель подаваться в охлаждающую смесь. В обоих случаях после отделения от охлаждающего средства получают сыпучие гранулы, которые обычным способом могут быть спрессованы на таблеточных прессах в таблетки желаемой формы и величины. Процесс прессования должен быть осуществлен при температурах ниже температуры плавления электрической смеси веществ, составляющих содержимое таблетки с растворителем. Из готовых таблеток

растворитель удаляют либо путем лиофилизации, либо, если полученные таблетки даже после оттаивания растворителя являются достаточно формоустойчивыми, путем воздушной сушки.

Скорость растворения полученных таблеток регулируют в широких пределах за счет количества введенного растворителя и размеров и числа пор, оставшихся после испарения его. Твердость таблеток тем больше, чем меньше было добавлено растворителя, и тем меньше число и размер пор. На твердость, кроме того, оказывает значительное влияние давление прессования, причем таблетки становятся тверже, чем сыпучие компоненты будут сжаты и спрессованы друг с другом. Давление прессования до 500 до 5000 кг/см².

Можно выбирать растворители, в которых растворимо одно из подлежащих таблетированию веществ, так что в результате локальных разогревов, возникающих при прессовании, это вещество растворяется и после этого при снятии давления прессования или при сушке склеивает частицы смеси друг с другом и таким образом повышает твердость образующейся таблетки.

Особо пористые таблетки могут быть получены при незначительных давлениях прессования и удалении растворителя путем лиофилизации при низких температурах, а также посредством добавления более значительных количеств растворителя, который повышает число и размеры пор.

Могут быть таблетированы также соли, которые полностью растворимы в растворителе, в частности эти смеси можно таблетировать без добавления смазочных средств, не опасаясь прилипания их к пресс-форме.

В качестве растворителей используют те, которые при комнатной температуре не оказывают отрицательного влияния на вещества, составляющие содержимое таблетки, замерзают при охлаждении до технологически приемлемых температур, т. е. до температур примерно -30°C, даже в присутствии веществ, составляющих содержимое таблетки, предпочтительно с разделением фаз и могут быть легко испарены или сублимированы. Наиболее приемлемы вода, циклогексан, бензол, а также смеси низших спиртов с водой или циклогексаном.

Количество растворителя выбирают в соответствии с необходимой твердостью таблетки и временем распада в пределах от 5 до 80%. Для получения сравнительно твердых формоустойчивых и высушиваемых при комнатной температуре таблеток применяют кашу активного вещества с со-

держанием растворителя от 5 до 25%, для получения очень мягких быстрорастворимых таблеток применяют раствор активных веществ с содержанием растворителя примерно от 30 до 80%, целесообразно от 30 до 50%.

П р и м е р 1. Получение таблеток хлористого натрия. 99,5 ч. хлористого натрия тонко измельчают и тщательно перемешивают с 0,5 ч. поливинилпирролидона. Смесь растворяют с 20 вес.% деминерализованной воды и гранулируют в жидком азоте путем продавливания через сито с диаметром ячеек 0,8 мм. Замороженный сыпучий гранулят спрессовывают в таблетки при температуре от -20°C до -25°C на предварительно охлажденном таблеточном прессе при давлении 3000 кг/см². Полученные таблетки сушат при комнатной температуре над сиккативом.

Размеры таблетки: диаметр 6 мм, высота 2,5 мм; вес. - 88-89 мг; твердость - ниже 0,5 кг твердости по Стоку; растворимость в 1 мл воды - 17 с.

П р и м е р 2. Таблетки альбумина. 0,5 ч. альбумина, 0,5 ч. поливинилпирролидона, 5,0 ч. хлористого натрия и 94,0 ч. маннита тщательно перемешивают между собой, растворяют с 40 вес.% циклогексана и гранулируют в жидкий азот продавливанием через сито с диаметром отверстия 0,8 мм. Замороженный сыпучий гранулят таблетуют при температуре от -20°C до -25°C на предварительно охлажденном таблеточном прессе согласно примеру 1. Полученные таблетки сушат на воздухе при комнатной температуре с вытяжкой.

Размеры таблетки: диаметр 6 мм, высота 4 мм; вес. - 98-99 мг; твердость - ниже 0,5 кг твердости по Стоку; растворимость в 1 мл воды - 14 с.

П р и м е р 3. Таблетки глутамата-оксальцетата-трансаминазы.

Берут состав, содержащий, ч.:

Этилендиаминтетрацетат	1,86
Трис-(оксиметил)-амино-метан	2,42
Л-аспарагиновая кислота	26,62
Карбонат натрия (безводный)	14,34
Никотин-амид-аденин-динуклеотид (восстановленный - динатриевая соль (NADH-Na ₂))	0,15
Лактатдегидрогеназа (лиофилизат)	2,00
Малеатдегидрогеназа (лиофилизат)	2,00

BEST AVAILABLE COPY

Поливинил- пирролидон	0,25
Продукт поли- вакс 5/6000	1,50
Маннит	48,86

тщательно перемешивают, растирают с 50 вес.% смеси циклогексан-этанол (85:15) и гранулируют непосредственно в жидкий азот продавливанием через сито с диаметром отверстий 0,8 мм. Замороженный сыпучий гранулят таблетуют согласно примеру 1. Полученные таблетки сушат посредством лиофилизации.

Размеры таблетки: диаметр 5 мм, высота 2,5 мм; вес - 34-35 мг; твердость - ниже 0,5 кг твердости по Стоку; растворимость в 1 мл воды - 10 с.

Пример 4. Таблетки хлористого натрия/маннита. 10,0 ч. хлористого натрия, 7,5 ч. маннита, 8,0 ч. продукта поливакс 5/6000, 2,5 ч. продукта коллидон ВА 64 и 2,0 ч. альгината натрия растворяют в теплой воде в виде 30%-ного раствора, распыляют давлением порядка 3 атм в жидкий азот через инъекционную иглу (№ 12). Замороженный сыпучий гранулят с содержанием воды ~ 70% в виде льда таблетуют при температуре (-20) - (-25)°С на предварительно охлажденном таблеточном прессе. Гранулят может быть спрессован без оттаивания или без склеивания. Полученные таблетки сушат в эксикаторе над сиккативом или путем лиофилизации.

Размеры таблетки: диаметр 12 мм, высота 5,5 мм; вес - 25-27 мг; твердость - ниже 0,5 кг твердости по Стоку; время распада в 1 мл воды - 6 с; растворимость в 1 мл воды - 25 с.

Пример 5. Таблетки щелочной фосфатазы. 5,75 ч. ди-трис-соли пара-нитрофенилфосфата, 50,00 ч. хлористого натрия, 2,70 ч. продукта поливакс 4000, 0,27 ч. продукта коллидон ВА 64, 28 ч. маннита тщательно перемешивают, растирают с 40 вес.% циклогексана и гранулируют непосредственно в жидкий азот продавливанием через сито с диаметром отверстий 8 мм. Замороженный сыпучий гранулят таблетуют согласно примеру 1. Полученные таблетки сушат под вакуумом, создаваемым водоструйным насосом, при комнатной температуре.

Размеры таблетки: диаметр 6 мм, высота 2,5 мм; вес - 90 мг; твердость - ниже 0,5 кг твердости по Стоку; растворимость в 1 мл воды - 12 с.

Пример 6. Таблетки уреазы. 5,20 ч. лиофилизата уреазы, 3,00 ч. хлористого натрия, 60,00 ч. сорбита, 1,50 ч. продукта поливакс 4000, 0,30 ч. продукта коллидон ВА 64 тщательно перемешивают, растирают с 30 вес.% циклогексана и гранулируют непосредственно в жидкий азот продавливанием через гранулирующее сито с диаметром отверстий 6 мм.

Замороженный сыпучий гранулят таблетуют согласно примеру 1. Полученные таблетки сушат под вакуумом примерно 80 торр.

Размеры таблетки: диаметр 6 мм, высота 2,3 мм; вес - 70 мг; твердость - ниже 0,5 кг твердости по Стоку; растворимость в 1 мл воды - 14 с.

Полученные в соответствии с изобретением таблетки распадаются в течение нескольких секунд на мелкие частицы, которые могут быть растворены менее чем за одну минуту. По своей скорости растворения эти продукты превосходят таблетки, описанные в прототипе.

Формула изобретения

35 Способ получения таблеток путем смешения активных веществ, грануляции, прессования и высушивания, отличающийся тем, что, с целью увеличения скорости растворения таблеток, смешение веществ, таких как хлорида натрия, маннита, альбумина, глутамата-оксальацетата, трансаминазы, фосфатазы или уреазы с инертным растворителем - водой, циклогексаном или со смесью циклогексан - этанол проводят при соотношении растворителя и смеси 5:80 вес. гранулируют в жидком азоте и полученные гранулы прессуют при температуре ниже температуры замерзания инертного растворителя, преимущественно (-20) - (-25)°С.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

1. Заявка ФРГ № 2246013, кл. 30 h, 2/02, 1973.

Редактор Н. Хубларова Составитель В. Головин Корректор М. Демчик
Техред Э. Чужик

Заказ 10005/9

Тираж 673

Подписное

ЦНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4

BEST AVAILABLE COPY